表皮生长因子在动物肠道无机离子及其他营养物质吸收中的作用

汤小朋[1,2] 刘 虎[1,2] 杨淑芬[1,2] 方热军[1,2*]

（1.湖南农业大学动物科学技术学院，长沙 410128；2.湖南畜禽安全生产协同创新中心，长沙 410128）

摘 要：表皮生长因子（epidermal growth factor,EGF）是生长因子家族成员之一，具有促进细胞生长、细胞迁移、细胞增殖、伤口愈合、骨骼愈合以及营养物质转运等生物学功能。大量研究表明 EGF 对钠离子、氯离子、镁离子、无机磷、葡萄糖、谷氨酰胺、小肽、5－羟色胺等物质的转运具有促进作用。本文旨在概述 EGF 对营养物质转运的影响，为 EGF 在动物生产上的应用提供参考。

关键词：EGF；肠道；无机离子；营养物质

中图分类号：S811

表皮生长因子（epidermal growth factor,EGF）是 Stanley Cohen 在 1962 年从小鼠下颌腺中分离提纯出的一种单链多肽类活性物质[1]。EGF 是最小的一种多肽，分子质量为 6 ku，含有 53 个氨基酸残基，分子内含有 3 个二硫键，对热和酸稳定，不易被胰蛋白酶及糜蛋白酶消化，广泛存在于乳液、唾液、尿液、肠液、血液、羊水等液体中[2]。EGF 与其受体（EGFR）结合后，激活酪蛋白激酶，从而发挥其生物功能，如促进细胞生长[3]、细胞迁移[4-5]、细胞增殖[5-6]、伤口愈合[7]、骨骼愈合[8]以及营养物质转运[9-11]等。葡萄糖、氨基酸、脂肪酸、维生素、无机盐等营养物质经小肠黏膜由胃肠道腔转运至上皮细胞对动物生长与发育至关重要。研究表明 EGF 与钠离子（Na^+）[10]、镁离子（Mg^{2+}）[12]、无机磷[13-14]、葡萄糖[9,11]、谷氨酰胺[15]等营养物质的转运有关，对促进动物生长、提高动物生产性能有重要作用。本文旨在概述 EGF 对动物肠道无机离子、葡萄糖及谷氨酰胺等营养物质吸收的影响，为 EGF 在动物生产上的应用提供参考。

1 EGF 对无机离子吸收的影响

1.1 Na^+

EGF 参与许多上皮细胞离子通道的调节，在离子吸收过程中发挥重要作用[16-20]。Na^+对容量调节及维持血压有重要作用，它的吸收受许多转运蛋白的调控，包括电中性的钠氢交换子 2、3、8（Na^+/H^+ exchangers,NHE2、NHE3、NHE8）[21]与带电的 Na^+通道蛋白（epithelial sodium channel,ENaC）[22]。*ENaC* 主要在肾脏与结肠表达[16,22]，EGF 可刺激 *ENaC* 的表达，从而介导 Na^+在肾脏的重吸收与在结肠的主动转运[16,22-23]。*NHE*2 主要在肠道顶膜或刷状缘膜表达[24-25]，EGF 可刺激大鼠及人 *NHE*2 mRNA 表达及提高 NHE2 活性[25-

---

收稿日期：2016－03－09

项目基金：国家自然科学基金面上项目（31572419）

作者简介：汤小朋(1986—)，男，湖南邵阳人，博士研究生，从事动物营养与饲料研究。E-mail: tangxiaopeng110@126.com

*通信作者：方热军，教授，博士生导师，E-mail： fangrj63@126.com

26]，从而介导 Na^+由肠道腔转运至上皮细胞，促进 Na^+的吸收。*NHE*3 主要在回肠顶膜表达，在 Na^+跨上皮细胞转运中起主要作用[27]。EGF 是否通过刺激 *NHE*3 的表达而介导 Na^+转运还未见报道。*NHE*8 主要在肾脏与小肠刷状缘膜表达，NHE8 也可促进 Na^+的吸收，但它主要在动物发育早期 NHE2 和 NHE3 缺乏的情况下起作用[28]。Xu 等[21]研究发现 EGF 处理大鼠与人 Caco-2 细胞 *NHE*8 mRNA 表达下降，NHE8 蛋白丰度也降低；人 Caco-2 细胞 *NHE*8 基因启动子转染活性同样降低。这可能是因为 EGF 促进了 *NHE*2 的表达[25]，而在 NHE2 存在的条件下，NHE8 不发挥促进 Na^+吸收的功能[28]。

1.2 氯离子（Cl^-）

水的肠跨上皮细胞转运是一个重要的过程，它有助于维持机体体液与电解质平衡，维持黏膜表面适宜的水分和作用及增强黏膜屏障功能[17-18]。离子主动转运驱使体液跨膜运动，其中 Cl^-分泌是体液分泌的主要驱动力。Cl^-分泌异常调节可扰乱体液转运，导致传染性疾病、炎症性肠病和囊性纤维化等疾病的发生[29]。研究表明 EGF 可通过刺激 Na^+/钾离子（K^+）/$2Cl^-$转运蛋白（$Na^+/K^+/2Cl^-$ cotransporter,*NKCC*1）的表达促进 Cl^-的分泌[17]。Cl^-分泌过程所需的能量来自基底侧的 Na^+/K^+-ATP 酶泵，从细胞中泵出 $3Na^+$替换 $2K^+$，形成化学梯度，通过 NKCC1 转运 $1Na^+$、$1K^+$和 $2Cl^-$进入细胞[30]。此外，EGF 可通过上调钙离子（Ca^{2+}）激活 Cl^-通道（Ca^{2+}-activated Cl^- channel,CaCC）来调节 Cl^-分泌[18,31]。膜蛋白 16A（transmembrane protein 16A,TMEM16A）可调节 CaCC 的活性，抑制 *TMEM*16*A* 的表达会导致 CaCC 活性降低[32]。Mroz 等[18]用 EGF 处理 T84 结肠上皮细胞发现 *TMEM*16*A* mRNA 及蛋白表达显著提高，CaCC 电流增大，而 TMEM16A 抑制剂（$T16A_{inh}$-A01）处理后 CaCC 电流减弱，说明 EGF 可通过调节 *TMEM*16*A* 的表达来调节 CaCC 的活性进而调控 Cl^-的分泌。

1.3 Mg^{2+}

Mg^{2+}是机体含量第四丰富的阳离子，是许多酶的辅因子，与能量代谢、基因转录及蛋白合成等细胞进程有关[33]。因此，血浆与细胞中 Mg^{2+}水平的精确调控对维持细胞正常功能至关重要[2]。Mg^{2+}的动态平衡及在细胞内的浓度主要由小肠吸收的 Mg^{2+}与肾脏重吸收和分泌的 Mg^{2+}共同决定。Mg^{2+}的吸收有 2 条途径：细胞旁路途径与跨细胞转运途径[33]。研究表明在远端小肠、结肠及肾脏中表达的瞬时感受器电位 M6 离子通道(transient receptor potential melastatin 6,TRPM6)可介导 Mg^{2+}跨细胞转运[2,33]。目前，大量研究表明 EGF 可刺激肾脏远曲小管 Mg^{2+}通道 *TRPM*6 表达，从而促进 Mg^{2+}重吸收[34-36]。但 EGF 是否可通过调节肠道 *TRPM*6 的表达而促进 Mg^{2+}的吸收还未见报道，EGF 能否促进肠道 *TRPM*6 的表达有待进一步研究。

1.4 无机磷

磷是动物必需的矿物质元素之一，在动物生长发育、骨骼形成、能量代谢、核酸合成、细胞信号转导以及维持血液酸碱平衡中起着重要作用[37-38]。肠道磷吸收受许多因素调

控，EGF 是调节肠道磷吸收重要因素之一[13-14]。研究表明小肠跨上皮细胞顶膜磷主动吸收是由 Na^+依赖Ⅱb 型磷转运蛋白（type Ⅱb sodium dependent phosphate cotransporters,NaPi-Ⅱb）介导的[39]。因此，可推测能调节 *NaPi*-Ⅱ*b* 的表达的因素可能与肠道磷吸收有关。Xu 等[13]研究发现 EGF 可在转录水平上调节大鼠小肠细胞及人小肠细胞（Caco-2 细胞）*NaPi*-Ⅱ*b* 基因的表达，使 *NaPi*-Ⅱ*b* mRNA 丰度下降 40%~50%。进一步研究表明 EGF 通过修饰 c-myb 蛋白与 *NaPi*-Ⅱ*b* 基因的亲和力，然后通过蛋白激酶 C/蛋白激酶 A（protein kinase C/protein kinase K，PKC/PKA）和丝裂原活化蛋白激酶（mitogen activated protein kinase，MAPK）信号通路实现下游启动子功能的调节，从而抑制 *NaPi*-Ⅱ*b* 的转录活性而降低其表达水平[14]。由此说明 EGF 可通过调节 *NaPi*-Ⅱ*b* 的表达来影响肠道磷的吸收。

2 EGF 对有机物吸收的影响

2.1 氨基酸及小肽

饲料中的蛋白质只有被水解为游离氨基酸或小肽才能被机体吸收利用。谷氨酰胺是血液中含量最丰富的氨基酸，是蛋白质、核酸、葡萄糖、氨基糖等生物合成过程中重要的前体物，也是肠黏膜上皮细胞与淋巴细胞能量的主要来源[40-41]。Na^+依赖中性氨基酸转运蛋白（Na^+-dependent neutral amino acid transporter,ASCT2）是一种广谱氨基酸转运载体，能转运丙氨酸、丝氨酸、半胱氨酸、天冬酰胺、缬氨酸、蛋氨酸及谷氨酰胺等中性氨基酸[42]。体内外研究表明 EGF 可通过提高肠道上皮细胞 *ASCT*2 mRNA、蛋白表达量及 ASCT2 转运活性，促进肠上皮细胞谷氨酰胺的吸收[15,40,43]。Ray 等[15]研究表明 EGF 作用人肠道细胞 10 min 后，细胞对谷氨酰胺的吸收提高 50%。Huang 等[40]研究发现在人类缺血性损伤肠上皮细胞中 *ASCT*2 表达量下降，而经 EGF 作用后 *ASCT*2 表达量迅速恢复。

EGF 对小肽吸收的研究较少，零星的报道表明 EGF 长期（26~28 d）处理人 Caco-2 细胞会抑制甘氨酸肌氨酸（glycylsarcosine，Gly-Sar）的转运，这种抑制是通过下调小肠Ⅰ型肽转运载体（peptide transporter Ⅰ,*PepT*1）的表达实现的[44]，而 EGF 短期（5 min）刺激可增加 Caco-2 细胞吸收 Gly-Sar 的能力，但并不影响 *PepT*1 mRNA 的表达量[45]。这与 Xu 等[46]在猪上的研究结果相反。Xu 等[46]研究表明 EGF 处理小猪空肠与回肠 *PepT*1 mRNA 表达量增加，促进小肽的吸收，从而促进动物的生长。

2.2 葡萄糖

葡萄糖是真核细胞主要的碳源和能量来源。葡萄糖转运至哺乳动物细胞是葡萄糖利用的限速步骤。已证实有 2 种葡萄糖转运蛋白参与葡萄糖转运：一种是高亲和、低转运能力的钠－葡萄糖共转运蛋白 1（sodium/glucose cotransporter 1,SGLT1）；一种是低亲和、高转运能力的葡萄糖转运蛋白 2（glucose transporter 2,GLUT2）[6,46]。一般认为肠腔内葡萄糖由位于刷状缘膜 SGLT1 转运至上皮细胞，再由位于肠道基底膜 GLUT2 将细胞内的葡萄糖转运至门腔静脉[47-48]。但是，研究发现，在肠腔葡萄糖浓度过高时 GLUT2 可增加上皮细胞葡萄糖转运[47-49]。

EGF 对 *GLUT*2 表达的影响研究较少，得到的结果也不尽相同。Bedford 等[6]研究表明 EGF 对断奶仔猪 *GLUT*2 mRNA 表达无影响。而 Xu 等[46]研究表明 EGF 可促进断奶仔猪空肠与回肠 *GLUT*2 mRNA 表达。

SGLT1 主要介导跨小肠刷状缘膜葡萄糖转运[6,11]，*SGLT*1 的上调表达可使葡萄糖吸收量增加，提高能量摄取水平[50]，且 SGLT1 介导的葡萄糖吸收能抑制微生物作用引起的细胞凋亡及炎症反应[51]，从而影响动物生产性能。Cellini 等[52]报道，给雌性家兔子宫内胎儿提供含 EGF 的羊水，可增加小肠葡萄糖的摄取量。这是因为 EGF 可刺激肠黏膜细胞刷状上的 SGLT1 移位到黏膜刷状缘顶端，增加刷状缘上 SGLT1 浓度，将肠腔内葡萄糖转运至上皮细胞，影响能量摄入[11,52]。Bedford 等[6]及 Xu 等[46]研究均表明 EGF 可促进断奶仔猪肠道 *SGLT*1 的表达。Wang 等[11]利用小鼠及人 Caco-2 细胞研究了 EGF 促进肠道葡萄糖吸收的分子机制：EGF 在转录水平调控 *SGLT*1 基因的表达促进肠道葡萄糖吸收，环磷酸腺苷相应元件结合蛋白（cAMP response element-binding protein,CREB）在 EGF 诱导的 *SGLT*1 基因表达过程中是必要的，其通过 EGFR 与 PI3K 信号通路激活并磷酸化促进 *SGLT*1 基因表达与肠道葡萄糖吸收。其后用小肠发炎小鼠模型研究表明在炎症情况下 *EGF* 表达量下降，CREB 活性下调，*SGLT*1 表达下降，葡萄糖吸收活性也下降[11]，进一步证实了 EGF 促进肠道葡萄糖吸收的分子机制。

2.3 5－羟色胺（serotonin，5-HT）

5-HT 又称血清素，是一种重要的生物胺。内源性 5-HT 主要来自胃肠道，在肠嗜铬细胞由色氨酸羟化酶合成，调控肠道蠕动与分泌功能[53]。但是，肠黏膜 5-HT 含量过高会引起肠道炎症及腹泻等肠道疾病的发生[54]。5-HT 转运蛋白（serotonin transporter,SERT）主要存在于肠上皮细胞顶膜，可将细胞外 5-HT 转运至细胞内，通过细胞内的单胺氧化酶等酶类将其钝化，维持肠道 5-HT 正常水平[55]。EGF 可促进肠上皮细胞 *SERT* 的表达，促进 5-HT 的吸收[53,56]，对调节肠道功能及维持肠道健康等具有重要作用。EGF 调节 5-HT 吸收的可能机制为：EGF 通过激活 EGFR 启动子在转录水平上调节 *SERT* 的表达[56]。Cui 等[53]研究表明在 IEC-6 细胞中 EGF 处理后 SERT 活性增加，添加 EGFR 激酶抑制剂后抑制 *SERT* 基因表达也证实了 EGF 通过激活 EGFR 调控 *SERT* 的表达，从而促进 5-HT 的吸收。

综上，EGF 对 Na^+、Cl^-、Mg^{2+}、无机磷、谷氨酰胺、小肽、葡萄糖及 5-HT 吸收的影响见表 1。EGF 可刺激肠道 *NHE*2、*NHE*8、*NKCC*1、*CaCC*、*ASCT*2、*SGLT*1 及 *SERT* 的表达，促进 Na^+、Cl^-、谷氨酰胺、葡萄糖及 5-HT 的吸收。EGF 可调控肠道 *NaPi-*Ⅱ*b* 的表达，但是否影响磷的吸收还需进一步研究。EGF 是否通过调节肠道 *TRPM*6 的表达来调节 Mg^{2+}的吸收还未见报道。EGF 对小肽吸收的报道不一致，具体通过何种途径调控小肽的吸收还需进一步研究。

表 1 EGF 对无机离子及其他营养物质吸收的影响

Table 1 Effects of EGF on the absorption of inorganic ions and other nutrients

营养物质 Nutrients	EGF 的功能 Function of EGF	对营养物质吸收的影响 Influence of nutrients uptake	参考文献 References
钠离子 Na^+	刺激肾脏、结肠 *ENaC* 表达	介导 Na^+在肾脏的重吸收与在结肠的主动转运	[16,22-23]
	促进肠道 *NHE*2 表达	介导 Na^+由肠道腔转运至上皮细胞，促进 Na^+的吸收	[25-26]
	促进肾脏、小肠 *NHE*8 表达	在动物 *NHE*2 和 *NHE*3 表达下调的情况下起作用，促进 Na^+的吸收	[28]
氯离子 Cl^-	刺激 *NKCC*1 的表达	细胞中泵出 $3Na^+$替换 $2K^+$，形成化学梯度，通过 NKCC1 转运 $1Na^+$、$1K^+$和 2 Cl^-进入细胞	[17]
	上调 *TMEM*16*A* 的表达，增加 CaCC 的活性	调节 Cl^-的分泌	[18,31]
镁离子 Mg^{2+}	刺激肾脏远曲小管 Mg^{2+}通道 *TRPM*6 表达	促进 Mg^{2+}重吸收，是否调节肠道 *TRPM*6 的表达还未见报道	[34-36]
无机磷 Inorganic phosphorus	通过 PKC/PKA 和 MAPK 信号通路抑制 *NaPi*-Ⅱ*b* 的转录活性而降低其表达水平	调节 *NaPi*-Ⅱ*b* 的表达来影响肠道磷的吸收	[13-14]
谷氨酰胺 Glutamine	提高肠道上皮细胞 *ASCT*2 mRNA、蛋白表达量及 ASCT2 转运活性	促进肠上皮细胞谷氨酰胺的吸收	[15,40,43]
小肽 Peptides	抑制 *PepT*1 表达	抑制甘氨酸肌氨酸的转运	[44]
	促进 *PepT*1 mRNA 的表达	促进小肽吸收	[46]
葡萄糖 Glucose	促进肠道 *SGLT*1 的表达	增加小肠葡萄糖的摄取量	[6,11,46,52]
5－羟色胺 5-HT	促进肠上皮细胞 *SERT* 的表达	促进 5-HT 的吸收	[53,56]

3 小 结

作为一种重要的生长因子，EGF 在促进细胞增殖、细胞分化、细胞生存等方面具有重要作用。大量研究表明 EGF 对 Na^+、Cl^-、Mg^{2+}、无机磷、葡萄糖、谷氨酰胺、小肽和 5-HT 等物质的转运具有促进作用。但关于 EGF 促进营养物质吸收的机制研究还不够深入。因此，进一步阐明 EGF 促进营养物质吸收的机制可能会成为今后的研究热点，以求为 EGF 在动物生产上的应用提供科学依据。

参考文献：

[1] COHEN S.Isolation of a mouse submaxillary gland protein accelerating incisor eruption and eyelid opening in the new-born animal[J].The Journal of Biological Chemistry,1962,237:1555–1562.

[2] ZENG F H,HARRIS R C.Epidermal growth factor,from gene organization to bedside[J].Seminars in Cell & Developmental Biology,2014,28:2–11.

[3] ALEXANDER P B,YUAN L F,YANG P Y,et al.EGF promotes mammalian cell growth by suppressing cellular senescence[J].Cell Research,2015,25(1):135–138.

[4] IWABU A,SMITH K,ALLEN F D,et al.Epidermal growth factor induces fibroblast

contractility and motility via a protein kinase C δ-dependent pathway[J].The Journal of Biological Chemistry,2004,279(15):14551–14560.

[5] JEONG W,KIM J,BAZER F W,et al.Epidermal growth factor stimulates proliferation and migration of porcine trophectoderm cells through protooncogenic protein kinase 1 and extracellular-signal-regulated kinases 1/2 mitogen-activated protein kinase signal transduction cascades during early pregnancy[J].Molecular and Cellular Endocrinology,2013,381(1/2):302–311.

[6] BEDFORD A,CHEN T,HUYNH E,et al.Epidermal growth factor containing culture supernatant enhances intestine development of early-weaned pigs *in vivo*:potential mechanisms[J].Journal of Biotechnology,2015,196/197:9–19.

[7] HUYNH E,LI J L.Generation of *Lactococcus lactis* capable of coexpressing epidermal growth factor and trefoil factor to enhance *in vitro* wound healing[J].Applied Microbiology and Biotechnology,2015,99(11):4667–4677.

[8] MARQUEZ L,DE ABREU F A,FERREIRA C L,et al.Enhanced bone healing of rat tooth sockets after administration of epidermal growth factor (EGF) carried by liposome[J].Injury,2013,44(4):558–564.

[9] YANG C B,ALBIN D M,WANG Z R,et al.Apical Na^+-*D*-glucose cotransporter 1 (SGLT1) activity and protein abundance are expressed along the jejunal crypt-villus axis in the neonatal pig[J].American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology,2010,300(1):G60–G70.

[10] CAO L S,OWSIANIK G,BECQ F,et al.Chronic exposure to EGF affects trafficking and function of ENaC channel in cystic fibrosis cells[J].Biochemical and Biophysical Research Communications,2005,331(2):503–511.

[11] WANG C W,CHANG W L,HUANG Y C,et al.An essential role of cAMP response element-binding protein in epidermal growth factor-mediated induction of sodium/glucose cotransporter 1 gene expression and intestinal glucose uptake[J].The International Journal of Biochemistry & Cell Biology,2015,64:239–251.

[12] TRAPANI V,ARDUINI D,LUONGO F,et al.EGF stimulates Mg^{2+} influx in mammary epithelial cells[J].Biochemical and Biophysical Research Communications,2014,454(4):572–575.

[13] XU H,COLLINS J F,BAI L Q,et al.Regulation of the human sodium-phosphate cotransporter NaP_i-Ⅱb gene promoter by epidermal growth factor[J].American Journal of Physiology Cell Physiology,2001,280(3):C628–C636.

[14] XU H,INOUYE M,HINES E R,et al.Transcriptional regulation of the human NaP_i-Ⅱb cotransporter by EGF in Caco-2 cells involves c-myb[J].American Journal of Physiology Cell Physiology,2003,284(5):C1262–C1271.

[15] RAY E C,AVISSAR N E,SALLOUM R,et al.Growth hormone and epidermal growth factor upregulate specific sodium-dependent glutamine uptake systems in human intestinal $C2_{BBe}1$

cells[J].The Journal of Nutrition,2005,135(1):14–18.

[16] PAVLOV T S,LEVCHENKO V,STARUSCHENKO A.Role of Rho GDP dissociation inhibitor α in control of epithelial sodium channel (ENaC)-mediated sodium reabsorption[J].Journal of Biological Chemistry,2014,289(41):28651–28659.

[17] O'MAHONY F,TOUMI F,MROZ M S,et al.Induction of $Na^+/K^+/2Cl^-$ cotransporter expression mediates chronic potentiation of intestinal epithelial Cl^- secretion by EGF[J].American Journal of Physiology Cell Physiology,2008,294(6):C1362–C1370.

[18] MROZ M S,KEELY S J.Epidermal growth factor chronically upregulates Ca^{2+}-dependent Cl^- conductance and *TMEM*16*A* expression in intestinal epithelial cells[J].The Journal of Physiology,2012,590(8):1907–1920.

[19] TRINH N T N,PRIVÉ A,MAILLÉ E,et al.EGF and K^+ channel activity control normal and cystic fibrosis bronchial epithelia repair[J].American Journal of Physiology Lung Cellular Molecular Physiology,2008,295(5):L866–L880.

[20] BEZZERIDES V J,RAMSEY I S,KOTECHA S,et al.Rapid vesicular translocation and insertion of TRP channels[J].Nature Cell Biology,2004,6(8):709–720.

[21] XU H,ZHANG B,LI J,et al.Epidermal growth factor inhibits intestinal *NHE*8 expression via reducing its basal transcription[J].American Journal of Physiology Cell Physiology,2010,299(1):C51–C57.

[22] ZHELEZNOVA N N,WILSON P D,STARUSCHENKO A.Epidermal growth factor-mediated proliferation and sodium transport in normal and PKD epithelial cells[J].Biochimca et Biophysica Acta (BBA)：Molecular Basis of Disease,2011,1812(10):1301–1313.

[23] STARUSCHENKO A,PALYGIN O,ILATOVSKAYA D V,et al.Epidermal growth factors in the kidney and relationship to hypertension[J].American Journal of Physiology Renal Physiology,2013,305(1):F12–F20.

[24] MALAKOOTI J,SAKSENA S,GILL R K,et al.Transcriptional regulation of the intestinal luminal Na^+ and Cl^- transporters[J].Biochemical Journal,2011,435(2):313–325.

[25] XU H,COLLINS J F,BAI L Q,et al.Epidermal growth factor regulation of rat NHE2 gene expression[J].American Journal of Physiology Cell Physiology,2001,281(2):C504–513.

[26] AMIN M R,ORENUGA T,TYAGI S,et al.Tumor necrosis factor-α represses the expression of *NHE*2 through NF-κB activation in intestinal epithelial cell model,C2BBe1[J].Inflammatory Bowel Diseases,2011,17(3):720–731.

[27] SPENCER A G,LABONTE E D,ROSENBAUM D P,et al.Intestinal inhibition of the Na^+/H^+ exchanger 3 prevents cardiorenal damage in rats and inhibits Na^+ uptake in humans[J].Science Translational Medicine,2014,6(227):227–236.

[28] XU H,CHEN R J,GHISHAN F K.Subcloning,localization,and expression of the rat intestinal sodium-hydrogen exchanger isoform 8[J].American Journal of Physiology Gastrointestinal Liver Physiology,2005,289(1):G36–G41.

[29] KEELY S J,MONTROSE M H,BARRETT K E.Electrolyte secretion and absorption:small

intestine and colon[M]//YAMADA T.Textbook of Gastroenterology.5th ed.London:Blackwell Publishing Ltd,2009,330–367.

[30] FRIZZELL R A,HANRAHAN J W.Physiology of epithelial chloride and fluid secretion[J].Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine,2012,2(6):a009563.

[31] CARLOS M A,NWAGWU C,AO M,et al.Epidermal growth factor stimulates chloride transport in primary cultures of weanling and adult rabbit colonocytes[J].Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition,2007,44(3):300–311.

[32] YANG Y D,CHO H,KOO J Y,et al.TMEM16A confers receptor-activated calcium-dependent chloride conductance[J].Nature,2008,455(7217):1210–1215.

[33] DE BAAIJ J H F,HOENDEROP J G L,BINDELS R J M.Regulation of magnesium balance:lessons learned from human genetic disease[J].Clinical Kidney Journal,2012,5(Suppl.1):i15–i24.

[34] MUALLEM S,MOE O W.When EGF is offside,magnesium is wasted[J].Journal of Clinical Investigation,2007,117(8):2086–2089.

[35] LEDEGANCK K J,BOULET G A,HORVATH C A,et al.Expression of renal distal tubule transporters *TRPM*6 and *NCC* in a rat model of cyclosporine nephrotoxicity and effect of EGF treatment[J].American Journal of Physiology Renal Physiology,2011,301(3):F486–F493.

[36] LEDEGANCK K J,BOULET G A,BOGERS J J,et al.The TRPM6/EGF pathway is downregulated in a rat model of cisplatin nephrotoxicity[J].PLoS One,2013,8(2):e57016.

[37] FANG R J,XIANG Z F,CAO M H,et al.Different phosphate transport in the duodenum and jejunum of chicken response to dietary phosphate adaptation[J].Asian-Australasian Journal of Animal Sciences,2012,25(10):1457–1465.

[38] WAGNER C A,HERNANDO N,FORSTER I C,et al.The SLC34 family of sodium-dependent phosphate transporters[J].Pflügers Archiv ： European Journal of Physiology,2014,466(1):139–153.

[39] FENOLLAR-FERRER C,PATTI M,KNÖPFEL T,et al.Structural fold and binding sites of the human Na^+-phosphate cotransporter NaPi-Ⅱ[J].Biophysical Journal,2014,106(6):1268–1279.

[40] HUANG Q,LI N,ZHU W M,et al.Glutamine transporter ASCT2 was down-regulated in ischemic injured human intestinal epithelial cells and reversed by epidermal growth factor[J].Journal of Parenteral & Enteral Nutrition,2007,31(2):86–93.

[41] POCHINI L,SCALISE M,GALLUCCIO M,et al.Membrane transporters for the special amino acid glutamine:structure/function relationships and relevance to human health[J].Frontiers in Chemistry,2014,2:61.

[42] CONSOLE L,SCALISE M,TARMAKOVA Z,et al.N-linked glycosylation of human SLC1A5 (ASCT2) transporter is critical for trafficking to membrane[J].Biochimica et Biophysica Acta (BBA)：Molecular Cell Research,2015,1853(7):1636–1645.

[43] AVISSAR N E,SAX H C,TOIA L.In human entrocytes,GLN transport and ASCT2 surface expression induced by short-term EGF are MAPK,PI3K,and rho-dependent[J].Digestive

Diseases and Sciences,2008,53(8):2113–2125.

[44] NIELSEN C U,AMSTRUP J,STEFFANSEN B,et al.Epidermal growth factor inhibits glycylsarcosine transport and *hPepT*1 expression in a human intestinal cell line[J].American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology,2001,281(1):G191–G199.

[45] NIELSEN C U,AMSTRUP J,NIELSEN R,et al.Epidermal growth factor and insulin short-term increase hPepT1-mediated glycylsarcosine uptake in Caco-2 cells[J].Acta Physiologica Scandinavica,2003,178(2):139–148.

[46] XU S,WANG D,ZHANG P,et al.Oral administration of *Lactococcus lactis*-expressed recombinant porcine epidermal growth factor stimulates the development and promotes the health of small intestines in early-weaned piglets[J].Journal of Applied Microbiology,2015,119(1):225–235.

[47] CHAUDHRY R M,SCOW J S,MADHAVAN S,et al.Acute enterocyte adaptation to luminal glucose:a posttranslational mechanism for rapid apical recruitment of the transporter GLUT2[J].Journal of Gastrointestinal Surgery,2012,16(2):312–319.

[48] ZHENG Y,SCOW J S,DUENES J A,et al.Mechanisms of glucose uptake in intestinal cell lines:role of GLUT2[J].Surgery,2012,151(1):13–25.

[49] KELLETT G L,BROT-LAROCHE E,MACE O J,et al.Sugar absorption in the intestine:the role of GLUT2[J].Annual Review of Nutrition,2008,28(1):35–54.

[50] SONG X Z,XU J Q,WANG T,et al.Traditional Chinese medicine decoction enhances growth performance and intestinal glucose absorption in heat stressed pigs by up-regulating the expressions of *SGLT*1 and *GLUT*2 mRNA[J].Livestock Science,2010,128(1/2/3),75–81.

[51] HUANG C Y,HSIAO J K,LU Y Z,et al.Anti-apoptotic PI3K/Akt signaling by sodium/glucose transporter 1 reduces epithelial barrier damage and bacterial translocation in intestinal ischemia[J].Laboratory Investigation,2011,91(2):294–309.

[52] CELLINI C,XU J,BUCHMILLER-CRAIR T.Effect of epidermal growth factor on small intestinal sodium/glucose cotransporter-1 expression in a rabbit model of intrauterine growth retardation[J].Journal of Pediatric Surgery,2005,40(12):1892–1897.

[53] CUI X F,ZHOU W M,YANG Y,et al.Epidermal growth factor upregulates serotonin transporter and its association with visceral hypersensitivity in irritable bowel syndrome[J].World Journal of Gastroenterology,2014,20(37):13521–13529.

[54] ESMAILI A,NAZIR S F,BORTHAKUR A,et al.Enteropathogenic *Escherichia coli* infection inhibits intestinal serotonin transporter function and expression[J].Gastroenterology,2009,137(6):2074–2083.

[55] NAZIR S,KUMAR A,CHATTERJEE I,et al.Mechanisms of intestinal serotonin transporter (SERT) upregulation by TGF-β1 induced non-smad pathways[J].PLoS One,2015,10(5):e0120447.

[56] GILL R K,ANBAZHAGAN A N,ESMAILI A,et al.Epidermal growth factor upregulates serotonin transporter in human intestinal epithelial cells via transcriptional

mechanisms[J].American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology,2011,300(4):G627–G636.

Roles of Epidermal Growth Factor on Absorption of Inorganic Ions and other Nutrients in Animal Intestine

TANG Xiaopeng[1,2] LIU Hu[1,2] YANG Shufen[1,2] FANG Rejun[1,2*]

(1. *College of Animal Science and Technology*, *Hunan Agricultural University*, *Changsha* 410128, *China*; 2. *Hunan Co-Innovation Center of Animal Production Safety*, *Changsha* 410128, *China*)

Abstract: Epidermal growth factor (EGF) is one of the members of growth factor family, which can promote cell growth, cell migration, cell proliferation, wound healing, bone healing and nutrient transport and so on. EGF is known to positively influence intestinal nutrient transport processes, such as sodium, chloride, magnesium, inorganic phosphate, glucose, glutamine, peptides and serotonin. This review was mainly to outline the effects of EGF on nutrients transport, and to provide a better understanding of the utilization of EGF in animal production.

Key words: EGF; intestinal; inorganic ion; nutrients

---

*Corresponding author, professor, E-mail: fangrj63@126.com

（责任编辑　田艳明）